

Die Problematik der
Schilddrüsenzytologie
für den Malignitätsnachweis
im Strumaendemiegebiet

- Eine Auswertung von
1497 Krankenblättern -

Ondrej Vorisek

*Dies
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Lissner
und
dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. M. Eder

Die Problematik der Schilddrüsenzytologie für den Malignitäts-
nachweis im Strumaendemiegebiet

- Eine Auswertung von 1497 Krankenblättern -

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ondrej Vorisek
aus Prag

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. B. Leisner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. U. Löhrs
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.1985

Gewidmet meinen Kindern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Feinnadelpunktion als Ergänzung bei der Diagnostik von Schilddrüsentumoren	3
2.1. Geschichtliches	3
2.2. Begründung des Einsatzes der Feinnadelpunktion	3
3. Stellenwert der Sonographie in der Schilddrüsendiagnostik	4
3.1. Beurteilung der Ultraschallstrukturen	5
4. Indikationen zur Feinnadelbiopsie der Schilddrüse und ihre Durchführung	7
4.1. Durchführung	7
4.2. Anlegen des Präparates	9
5. Zytologie der normalen Schilddrüse	10
5.1. Unspezifische Zellen und ihre Bedeutung	10
5.2. Spezifische Elemente	10
5.3. Funktionelles Verhalten der Schilddrüsenzelle	11
5.4. Zytologie bei Schilddrüsenmalignomen	11
5.4.1. Kriterien der Malignität	11
5.4.2. Differenzierte und entdifferenzierte Schilddrüsenkarzinome	12
5.4.3. Unterschiedliche zytologische Erkennbarkeit maligner Schilddrüsentumoren	13
5.4.4. Zytologie der follikulären Neoplasie	14

	Seite
6. Material und Methodik	16
6.1. Krankengut	16
6.2. Materialbeschaffung	16
6.3. Auswertung der Befundblätter	17
7. Ergebnisse	19
7.1. Anteil der Feinnadelpunktionen am Gesamt- krankengut	19
7.2. Szintigrammbefunde	19
7.2.1. Schilddrüsenbefunde bezogen auf Gesamt- punktionen	19
7.2.2. Patienten mit blander Struma	19
7.2.3. Schilddrüsenbefunde bezogen auf zytologisch gestellten Verdacht auf follikuläre Neopla- sie oder follikuläres Karzinom	21
7.2.4. Schilddrüsenbefunde bezogen auf Malignome	22
7.3. Zytologie	22
7.3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Mali- gnomverdacht	24
7.3.1.1. Patientengesamtzahl bei Malignomverdacht	25
7.3.2. Patientengesamtzahl bei follikulärer Neoplasie	25
7.4. Histologie	26
7.4.1. Gegenüberstellung Zytologie - Histologie	27
7.4.2. Szintigraphische Befunde bei Malignomen	28
7.4.3. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Pati- enten mit vorhandener Histologie	28
7.4.4. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Mali- gnomen	29

	Seite
7.4.5. Der Anteil von Malignomen an Gesamtpunktionen	31
8. Diskussion	32
9. Zusammenfassung	43
10. Literaturverzeichnis	45
Lebenslauf	
Danksagung	

1. Einleitung und Problemstellung

Wenngleich die Schilddrüsentumoren mit 10 bis 20 Erkrankungen pro 1 Mio. der Bevölkerung pro Jahr verglichen mit den sehr häufigen Karzinomen wie Bronchial-, Mamma-, und Magenkarzinomen sehr selten sind, sollte diese Tumorkategorie im Rahmen der Krebsfrüherkennung keinesfalls vernachlässigt werden (55). Trotz ihrem Anteil von nur 0,4% unter allen Tumoren, sind die Schilddrüsentumoren besonders wichtig, weil sie in der morphologisch-klinischen Diagnostik und Therapie und vorallem in ihrer Lebenserwartung, einige Besonderheiten haben, die ungeklärt sind. Dazu gehören auch die altersabhängigen Überlebenszeiten, die trotz Metastasierung hoch sein können, und die Schwierigkeiten der morphologischen Abgrenzung von gut- und bösartigen Wachstumsvorgängen (20).

Bezogen auf eine Population von 1 Mio. Einwohnern haben nach Untersuchungen in der Bundesrepublik 150 000 Menschen eine blande Struma (24), allerdings mit unterschiedlicher regionaler Häufigkeit. Dies entspricht einem Kropfvorkommen von durchschnittlich 15%. Von diesen Kropfträgern haben zwischen 30 000 und 80 000 eine uninodöse bzw. eine multinoduläre Knotenstruma, entsprechend einer Häufigkeit von ca. 5%. Von den Knotenstrumen, vorallem den Solitärknoten wiederum haben 2000 bis 5000 ein Schilddrüsenkarzinom (23), entsprechend einer Inzidenz von ca. 0,5%. Die Zahlen schwanken jedoch erheblich von Zentrum zu Zentrum, je nach Selektion des Krankengutes.

Speziell in Süddeutschland, wo durch mangelnde Jodsalzprophylaxe die Kropfbildung immer noch endemisch ist (24), kann nicht jeder Knotenkropf einer Strumaoperation zugeführt werden, zumal mit dem Alter der Patienten die Knotenbildungen zunehmen, gleichzeitig aber die kardiovaskulären Erkrankungen, wodurch das Operationsrisiko für den Patienten erheblich anwächst. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, den Morbiditätswert von Strumaknoten möglichst präoperativ zu klären (61). Hier bietet sich neben der konventionellen nuklearmedizinischen Diagnostik und der Ergänzung durch zusätzliche Informationen mittels der Ultraschalluntersuchung speziell der Einsatz der Feinnadelbiopsie an.

Die Feinnadelpunktion der Schilddrüse ist zwar eine ungefährliche und relativ wenig invasive Methode, die ambulant durchgeführt werden kann. Bei dem ungleichen Verhältnis von unverdächtigen Knoten zu der Karzinomhäufigkeit stellt sich jedoch die Frage, ob das Vorkommen von malignen Schilddrüsentumoren im Verhältnis zu den Feinnadelpunktionen so klein ist, daß zu häufig punktiert wird. Diese Fragestellung ist der Gegenstand dieser Arbeit.

2. Feinnadelpunktion als Ergänzung bei der Diagnostik von Schilddrüsenumoren

2.1. Geschichtliches

Eingeführt in die klinische Diagnostik wurde die Schilddrüsenaspirationspunktion bereits 1948 durch Tempka und Mitarbeiter (68) und unabhängig von diesem von Piaggio-Blanko (49) im selben Jahr. Der Durchbruch erfolgte 1966 mit der Übersichtsarbeit von Söderström in Form einer Monographie (65). Ab diesem Zeitpunkt fand diese Untersuchungsmethode eine nennenswerte Verbreitung, nachdem ihre Aussagefähigkeit an größeren Untersuchungsreihen erhärtet werden konnte (Galvan 1970, Kirstaedter u. Mitarbeiter 1970, Frahm u. Mitarbeiter 1971, Spiessens u. Mitarbeiter 1971, Junginger u. Mitarbeiter 1972, Ziegler 1972, und andere) (15,18,29,33,66,78). In der Bundesrepublik Deutschland wird die Punktionszytologie seit ca. 5 bis 10 Jahren in zunehmendem Maße in der Schilddrüsendiagnostik eingesetzt.

2.2. Begründung des Einsatzes der Feinnadelpunktion

Strukturelle, morphologische Veränderungen, wie Adenome und Karzinome, regressive Veränderungen und Entzündungen, die sich klinisch meist als Knotenbildungen in der Schilddrüse darstellen, bleiben heute noch weitgehend der histologischen Diagnostik an operativ gewonnenen Gewebeproben vorbehalten (61). Die Indikation zum chirurgischen Eingriff ist eindeutig, wo eine Kompression der benachbarten Organe vorliegt oder der Verdacht auf diese besteht (64). Die Diagnostik der solitären Schilddrüsenknoten besteht in der Anamnese, dem klinischen Befund, der Szintigraphie und der ultraschallgezielten Feinnadelbiopsie. Bei der Anamnese und der Klinik ist auch zu berücksichtigen, daß Solitärknoten bei Patienten unter 20 und über 60 Jahre 2 bis 3 mal häufiger maligne sind als die der übrigen Altersstufen. Außerdem liegt die Malignomrate des solitären Knotens

bei der Frau wesentlich höher als beim Mann (48). Die Szintigraphie bietet eine Einteilungsmöglichkeit der Knoten je nach ihrem Funktionszustand in kalte, warme und heiße Knoten. Die Malignomfrequenz für die einzelnen szintigraphischen Knotentypen schwankt sehr stark. Deshalb sollte jeder Punktion eine Szintigraphie vorangestellt werden, Vorallem, um bei multinodulären Strumen die „kalten“ Bezirke gezielt punktieren zu können (61). Dabei ist aber zu bedenken, daß in seltenen Fällen auch gut differenzierte Schilddrüsenmalignome die genannten Radionuklide, vorallem Technetium^{99m}, anreichern können (52). Andererseits ist bekannt, daß die meisten kalten Knoten keinen malignen Charakter haben. Da ein Schilddrüsentumor in der Regel kein Jod speichert, muß man jeden kalten Knoten als zweifelhaft benigne betrachten, solange das Gegenteil nicht bewiesen ist (64). Eine zuverlässige Zytodiagnostik erspart zahlreichen Patienten eine prophylaktische Strumaresektion, die immerhin mit einer gewissen Komplikationsrate bei Erststrumen, besonders aber bei Rezidivstrumen, belastet ist (53).

3. Stellenwert der Sonographie in der Schilddrüsendiagnostik

Zum Einsatz kommen außer den früheren Compound-Verfahren seit 1980 in stark zunehmendem Ausmaß die Real-Time-Ultraschallgeräte, die sich besonders für die Untersuchung oberflächennaher Strukturen eignen (45). Die meisten Autoren verwenden einen Real-Time-Scanner mit einem fokussierten 5 MHz Schallkopf mit Wasservorlaufstrecke (44,45,50,56,67). Routinemäßig werden Längs- und Querschnitte der ventralen Halsregion angefertigt. Die vom Sonogramm gelieferten Informationen betreffen einerseits die Echostruktur der Schilddrüse und andererseits deren Lage, Form und Größe (26). Der Patient wird in Rückenlage mit überstreckter Halswirbelsäule untersucht. Der Untersuchungsvorgang dauert einschließlich der häufig vorgenommenen Feinnadelpunktion in der Regel etwa 10 Minuten (25).

3.1. Beurteilung der Ultraschallstrukturen (Abb. 1)

Die normale Schilddrüse zeigt eine typische Struktur mit relativ gleichmäßigen dichten Echos, sie grenzt sich gut von der umliegenden echoarmen Halsmuskulatur vorne und seitlich ab. Weiter dorsal erkennt man das typische gleichmäßig dichte Echomuster der gesunden bzw. der diffus vergrößerten Schilddrüse, die bei den Horizontalschnitten der Trachea vorne und seitlich anliegt. Die Trachea stellt sich im Querschnitt mit einem kräftigen Reflex und dahinterliegender Schallauslöschung dar, während im Längsschnitt die einzelnen Knorpelspannen gut von den Verbindungsstücken (Ligg. anularia) zu unterscheiden sind. Zwischen der Schilddrüse und dem prävertebralen Bindegewebe liegt die Vagina carotica mit der stets sichtbaren A. carotis und lateral die oft kollabierte V. jugularis, die sich durch Pressen füllt und dann gut sichtbar wird (16,43, 44,47).

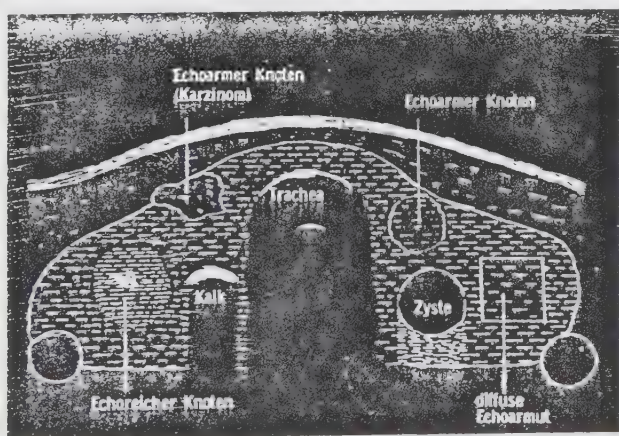


Abb. 1: Übersicht über sonographische Befunde, ausgehend von der Echostärke (43)

Für die Beurteilung von sonographischen Schilddrüsenbefunden gilt die heute allgemeingültige, von der Echostärke ausgehende Gruppeneinteilung (16,43,44,45):

- (1) Die relativ echodichte gleichmäßige Struktur der gesunden Schilddrüse als Referenz
- (2) Im Vergleich zu (1) echoreichere Strukturen: Dieses Reflexionsverhalten ist typisch für ein blandes Adenom, das häufig von einem perifokalen Aufhellungssaum umgeben ist. Maligne Veränderungen können jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden.
- (3) Echofreie Strukturen: sind aufzuteilen in rein zystische Echomuster ohne Strukturechos wie bei einer Schilddrüsenzyste und in ein als Zyste imponierendes Echomuster mit intensitätsschwachen internen Strukturechos wie sie bei der subakuten als auch Autoimmun-Thyreoiditis vorkommen.
- (4) Im Vergleich zu (1) echoärmere Strukturen: Diese Echomuster finden sich beim autonomen Adenom, differenzierten Schilddrüsenkarzinom sowie bei diffusen Veränderungen der Hyperthyreose.
- (5) Starke Echos mit dahinterliegender Schallauflösung: finden sich bei Kalkeinlagerungen, die sowohl bei regressiven Strumen, als auch bei Malignomen, vorallem bei papillären Karzinomen vorkommen.

Ergibt das Sonogramm im Knoten ein intensitätsreiches Echomuster, so handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um ein blandes inaktives Schilddrüsenadenom, vorallem auch dann, wenn die Klinik und In-vitro-Werte keine Anhaltspunkte für eine Autonomie ergeben. Die Aufzeichnung eines Schilddrüsenzintigramms soll in diesem Fall nicht unbedingt erforderlich sein (16). Größere Probleme ergeben sich bei echoarmen Knoten. So stellen sich fast alle maligne Veränderungen der Schilddrüse im Vergleich zum umliegenden Gewebe echoärmer dar. Sofern das Malignom ein grob-invasives Wachstum auf-

weist, ist es sonographisch an dem teilweise unregelmäßigen Randsaum leichter zu erkennen. Andererseits kann man es von einer Reihe gutartiger Knoten, die sich ebenfalls echoarm darstellen, nicht unterscheiden (43). Hier wird die nichtinvasive Strukturanalyse durch die ultraschallgezielte Feinnadelpunktion ergänzt.

4. Indikationen zur Feinnadelbiopsie der Schilddrüse und ihre Durchführung

Absolute Indikation:

1. Szintigraphisch „kalte“ Knoten
2. Klinisch derbe Knoten

Relative Indikation:

1. Sämtliche Knoten bzw. Tastbefunde im Schilddrüsenbereich (Einmal um festzustellen, ob die Schwellung tatsächlich die Schilddrüse betrifft oder ob hier eine andere Erkrankung, z.B. eine branchiogene Zyste, eine benigne oder maligne Lymphknotenvergrößerung oder eine andere, nicht thyreoidale Erkrankung vorliegt).
2. Organdruckschmerz (welcher Ausdruck einer Schilddrüsenentzündung sein kann und der weiteren Differenzierung bedarf).
3. Toxisches Adenom

4.1. Durchführung

Die Feinnadelpunktion wird heute überwiegend mit dem in Schweden entwickelten Pistolengriff durchgeführt (Abb. 2), in den

eine 10 ml-Einmalspritze eingeklemmt wird. Die meisten Autoren verwenden eine Einmalnadel der Größe 14 bis 16 (9,71,75,76). Bei fibrotisch umgewandelten Strumen und Verkalkungen sind stärkere Nadelkaliber notwendig (9).

Die Punktion sollte immer unmittelbar im Anschluß an die Szintigraphie am liegenden Patienten bei Dorsalflexion des Halses durchgeführt werden. Das Zentrum des „kalten“ Knotens kann vom Szintigramm mit Hilfe eines Lichtvisiers auf den Hals projiziert werden (75). Nach Desinfektion der Haut wird der Knoten punktiert.

Eine örtliche Betäubung ist nicht notwendig, da in der Regel die Haut nur einmal durchstochen wird (71).

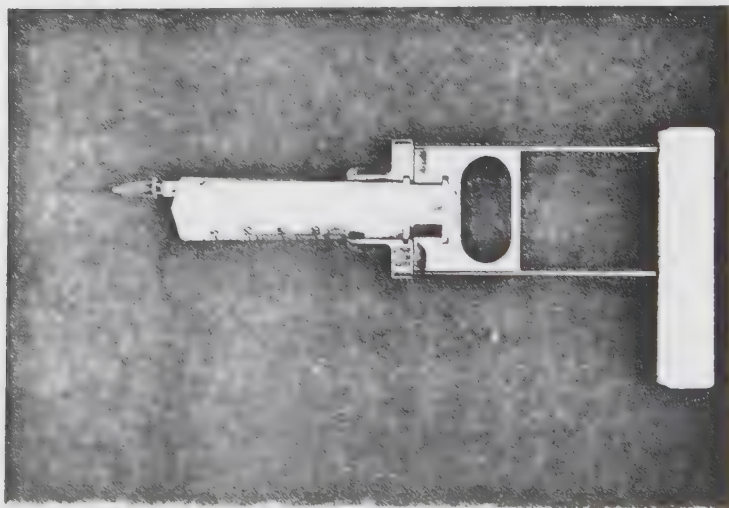


Abb. 2: Spritzpistolengriff zur Feinnadelpunktion der Schilddrüse, hier mit einer 20 ml Einmalspritze

Die Punktion verläuft in vier Phasen (9):

Phase 1: a/ Desinfektion der Haut

b/ Einstich der Nadel, die bis ins Zentrum der Läsion vorgeschoben wird.

Phase 2: Durch schnelle Retraktion des Spritzenkolbens wird der für die Aspiration notwendige Unterdruck hergestellt.

Phase 3: Die Nadel wird innerhalb der Läsion 3 bis 5 mal sehr schnell vorgeschoben und zurückgezogen. Sie wird hierbei fächerförmig geführt. Diese Punktionsphase wird beendet, wenn am Spritzenansatz aspirierte Gewebsflüssigkeit oder Blut sichtbar wird.

Phase 4: Hiernach erfolgt der Druckausgleich, indem der Spritzenkolben freigegeben wird. Anschließend wird die Nadel herausgezogen.

Das schnelle Vorschieben und Zurückziehen der Nadel ist Voraussetzung für die Gewinnung einer ausreichenden Zellmenge. Durch die fächerförmige Nadelführung wird ein relativ großes Gewebsareal erfaßt (9).

4.2. Anlegen des Präparates

Das in der Nadel enthaltene Aspirat wird auf mehrere Objektträger ausgespritzt und mit einem geschliffenen Deckglas ausgestrichen. Aspirierte Gewebsbröckel eignen sich für die Anfertigung von Quetschpräparaten. Zystenflüssigkeit wird zentrifugiert, bevor das Sediment ausgestrichen wird. Die Ausstriche werden luftgetrocknet und nach Wright, Giemsa, Pappenheim oder Papanicolaou gefärbt (75). In der Routinediagnostik ist die Färbung nach Pappenheim ausreichend, in der zytologischen Differentialdiagnose der Schilddrüsenkarzinome kann jedoch eine Parallelfärbung nach Papanicolaou zusätzliche Informationen liefern (40).

5. Zytologie der normalen Schilddrüse

5.1. Unspezifischen Zellen und ihre Bedeutung

Neben den Schilddrüsenspezifischen Zellen finden sich im Aspirationsmaterial Zellen des peripheren Blutes, sowie Zellen des lymphatischen Gewebes und des retikuloendothelialen Systems. Weiterhin kann es zu Beimengungen aus benachbarten Gewebsarealen durch Hautzellen, Zellen der Parathyreoidea, der Lymphknoten und auch Metastasen verschiedener Tumoren kommen. Die Zellen des retikuloendothelialen Systems, welche aus Makrophagen und Phagozyten bestehen, gehören zum Erscheinungsbild einer nicht krankhaft veränderten Schilddrüse, sofern sie sich nur vereinzelt darstellen lassen. Bei zahlenmäßigem Überwiegen der Makrophagen wird es sich um Zystenflüssigkeit, oder ein kolloidzystisch umgewandeltes Schilddrüsengewebe handeln. Das Erscheinen von lymphatischen Zellen im Ausstrichpräparat kann ein Hinweis auf eine Immunthyreoiditis sein (73).

5.2. Spezifische Elemente

Zu den eigentlichen Bestandteilen der Schilddrüse gehören das Kolloid und Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel. Das Kolloid bildet meist einen filmartigen rosa bis lila Hintergrund des Ausstrichpräparates. Die Zellen zeigen runde, größtmäßig nur wenig schwankende Kerne von 10 μ Durchmesser und das körnige, etwas lockere Kernchromatin. Gelegentlich findet man ein oder zwei kleine chromatinüberdeckte Nukleolen. Das Zytoplasma erscheint schwach basophil und enthält selten vereinzelt zarte Granulationen. Die Begrenzung des Zytoplasmas ist meist nicht gut erkennbar. Bei dicht gelagerten Zellen liegen die Kerne in oft rundlicher follikulärer Anordnung (32). Als nächste Zelle wird in der Schilddrüse der Phagozyt gefunden, der sich durch peripher ge-

lagerten Kern und schaumiges Zytoplasma auszeichnet. Ob diese Zelle der Schilddrüse oder dem Retikulum angehört, ist noch weitgehend ungeklärt. Genauso fraglich ist die spezifische Zugehörigkeit des Onkozyten (Hürtle'sche Zelle, Askanazy-Zelle) zum Schilddrüsengewebe. Es ist eine relativ große Zelle von 20 bis 50 μ Durchmesser mit rundem, oft peripher gelegenen Kern. Das Zytoplasma ist schwach azidophil bis basophil (21).

5.3. Funktionelles Verhalten der Schilddrüsenzelle

Die Schilddrüsenzelle erscheint im Ausstrich in zwei Formen, die als aktiver und inaktiver Thyreozyt bezeichnet wird. Der aktive Thyreozyt ist eine kleine Zelle von der Größe eines Lymphozyten und besitzt einen runden Zellkern mit etwas grob strukturiertem Chromatin. Der aktive Thyreozyt hat einen etwas größeren runden Kern mit körnigem Chromatin und einer bis zwei Nukleolen. Das Zytoplasma ist unscharf begrenzt, schwach basophil und enthält vereinzelt zarte Granula. Diese Zelle kann in eine hyper- oder hypoaktive Phase übergehen. Der hyperaktive Zustand zeigt eine körnige Granulation, die teilweise paravacuolär liegt. In einer hypoaktiven Phase wird das Zytoplasma ganz farblos, die Granula verschwinden, und es erscheint ein Bild einer Makronukleose (hypoaktiver Thyreozyt) (9,21,32,69).

5.4. Zytologie bei Schilddrüsenmalignomen

5.4.1. Kriterien der Malignität

Für die Malignität im zytologischen Ausstrich spricht die verschobene Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns, Kernpolymorphie und Anisonukleose, unregelmäßig aufgelockerte Chromatinstruktur, unregelmäßige Anfärbung und das Auftreten großer a-

typischer Nukleolen in den Thyreozytkernen, starkes Zellreichtum und nahezu vollständiges Fehlen von Kolloid (73,74).

5.4.2. Differenzierte und entdifferenzierte Schilddrüsenkarzinome

Die differenzierten Schilddrüsentumoren zeigen noch einen mikrofollikulären oder trabekulären Aufbau mit verstärkter Hyperchromasie, Anisokaryose und manchmal vergrößerten Nukleolen des Zellkerns. Entgegen der normalen rosettenartigen Lagerung des Schilddrüsenepithels kommt es häufig zu einer Überlappung der Kerne, sodaß der Eindruck eines vermehrt kernhaltigen Gewebes entsteht.

Bei hochdifferenzierten Karzinomen ist die Kernpolymorphie gering, es läßt sich meist keine Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns nachweisen. Hier sind allein die Veränderungen am Zellkern aussagefähig. Der wichtigste Parameter ist hierbei das Auftreten von vergrößerten Nukleolen, die oft nur in wenigen Zellen nachweisbar sind. Wenn auch dieses Merkmal fehlt, so läßt sich ein hochdifferenziertes Karzinom zytologisch nicht von einem Adenom abgrenzen.

Den entdifferenzierten Tumoren fehlt die follikelähnliche oder auch trabekuläre Anordnung. Sie zeichnen sich durch eine hochgradige Zell- und Kernpolymorphie, Zell- und Kernhypertrophie, Hyperchromasie, Nukleolenvergrößerung, Nukleolenirregularität, Nukleolenvermehrung, Kernpolyploidie und eine auffallende Desorganisation des Zytoplasmas aus. Außerdem findet man auch Kernknospungen, abgeschnürte Kerne, Mitosen und mehrkernige Riesenzellen (14,57,69,71,73).

Zu den differenzierten Typen gehören:

1. Follikuläres Karzinom
2. Papilläres Karzinom
3. Pflasterzellkarzinom

Zu den undifferenzierten oder anaplastischen Typen gehören:

1. Spindelzelltyp
2. Riesenzelltyp
3. Kleinzelliger Typ

(Klassifizierung nach der WHO-1974 (55))

5.4.3. Unterschiedliche zytologische Erkennbarkeit maligner Schilddrüsentumoren

Eine große Gruppe von malignen Schilddrüsentumoren läßt sich zytologisch erkennen und differenzieren. Sie umfaßt die meisten primären Geschwülste dieses Organs. In der zweiten Gruppe finden sich die hochdifferenzierten follikulären Karzinome und onkozytäre Karzinome. Schwer erkennbar sind die malignen Lymphome niedrigen Malignitätsgrades vom lymphozytischen und zentrozytischen Typ, wie Lymphadenosen und lymphozytische Lymphosarkome.

I. Zu den zytologisch erkennbaren malignen Tumoren gehören:

A. Primäre Tumoren

Mäßig und wenig differenzierte follikuläre Karzinome
Papilläre Karzinome
Medulläre Karzinome (C-Zellen-Karzinome)
Anaplastische Karzinome

B. Sekundäre Tumoren

Hypernephroide Karzinome
Plattenepithelkarzinome
Kleinzellige Bronchuskarzinome
Gallertkarzinome
Maligne Lymphome hohen Malignitätsgrades

II. Zu den nicht oder nicht sicher erkennbaren malignen Tumoren gehören:

A. Primäre Tumoren

Hochdifferenzierte follikuläre Karzinome

Onkozytäre Karzinome

B. Sekundäre Tumoren

Maligne Lymphome niedrigen Malignitätsgrades vom lymphozytischen und zentrozytischen Typ

5.4.4. Zytologie der follikulären Neoplasie

Die größten Schwierigkeiten in der zytologischen Diagnostik bereitet die Differenzierung zwischen dem gutartigen follikulären Schilddrüsenadenom und dem hochdifferenzierten follikulären Karzinom (32). Beide Typen haben ein morphologisches Substrat, das sich praktisch kaum voneinander unterscheiden läßt (11,46,61). Sie werden daher als follikuläre Neoplasie zusammengefaßt (54). Die follikuläre Neoplasie muß zytologisch immer als verdächtig eingestuft und histologisch revidiert werden (75). Da die Zytodiagnostik, soweit es um die Entdeckung des follikulären Karzinoms geht, nur eine morphologische Orientierungsuntersuchung ist, nimmt dieses Vorgehen eine relativ hohe Zahl verdächtiger Befunde in Kauf, die sich unter dem Aspekt der Malignität als falsch erweisen (7,11).

Aus beiden Veränderungen werden zellreiche Punktate gewonnen. Das Kolloid ist entweder garnicht oder in nur geringen Mengen nachweisbar. Durch die ringförmige Anordnung der Zellen werden follikuläre Strukturen im Punktatausstrich imitiert. Kernatypien können sowohl bei Adenomen als auch bei Karzinomen mit follikulärer Struktur beobachtet werden, differentialdiagnostisch haben sie aber keine Bedeutung (11). Nur bei einer begrenzten Zahl mäßig differenzierter follikulärer Karzinome mit deutlichen Kernatypien ist eine zytolo-

gische Malignitätsdiagnose möglich. Diese muß jedoch mit großer Vorsicht gestellt werden, da Kernatypien auch in adenomartigen Hyperplasien nach thyreostatischer Therapie und in Adenomen mit Synthesestörungen gefunden werden (8).

Das zytomorphologische Bild der follikulären Neoplasie: (39)

Hohe Zelldichte

Rosettenförmige Anordnung der Zellen

Zellen weitgehend gleich groß

Kerne rund oder oval

Zytoplasma spärlich und unscharf begrenzt

6. Material und Methodik

6.1. Krankengut

Ausgewertet wurden die Befundblätter des Archivs der Nuklearmedizinischen Abteilung der Radiologischen Klinik der Universität München derjenigen Patienten, die sich vom 1.1.1978 bis zum 31.3.1981 einer Schilddrüsenuntersuchung unterzogen haben. In diesem Zeitraum wurde die Schilddrüsenfunktion insgesamt an 21 551 Patienten geprüft und davon 1497 Patienten nach einem szintigraphischen Nachweis von einem oder mehreren kalten ($n=1250$) oder warmen ($n=162$) Knoten mit der Feinnadelmethode punktiert.

6.2. Materialbeschaffung

Zunächst wurden aus dem gesamten Patientenbestand der Jahrgänge 1978 bis 1981 alle Feinnadelpunktionen mit zytologischer Diagnose herausgelöst ($n=1497$). Diejenigen mit Verdacht auf Malignität ($n=90$) sollten mit einer histologischen Diagnose verglichen werden. Dies wurde auf zwei Wegen versucht. Zu einem versuchte man im Archiv des Pathologischen Institutes (Prof. M.Eder) der Universität München im Zeitraum von 1978 bis 1982 histologische Befunde einer bei diesen Patienten empfohlenen Operation zu finden. Zum Anderen wurde bei nicht vorhandenen histologischen Befunden ein vervielfältigter Brief an die jeweils einweisende Krankenanstalt oder den behandelnden Arzt verschickt. Gefragt wurde nach:

1. einer eventuellen Operation,
2. (wenn 1. zutrifft) nach der genauen histologischen Diagnose.

Da sich nicht alle Patienten bei einem zytologisch gestellten Verdacht auf ein Malignom operieren ließen oder keine Anschriften vor-

handen waren und auch einige Briefe unbeantwortet blieben, konnten nur n=58 Patienten bei einem Malignomverdacht auch histologisch revidiert werden.

6.3. Auswertung der Befundblätter

Die Auswertung der Befundblätter erfolgte nach dem in Abb. 3 wiedergegebenem Schema. Dieses Schema wurde für alle Patienten zusammengestellt, die in dem unter 6.1. angegebenen Zeitraum an der Schilddrüse untersucht und mit der Feinnadelmethode punktiert wurden.

Erläuterungen zu Abb. 3:

Die Überweisungsdiagnose wurde dem Arztbrief entnommen, wobei sich meist um Tastbefunde handelte. Diese Angabe wurde der Größeneinteilung der endemischen Struma nach WHO zugeordnet (60).

Danach bedeutet:

- Stadium 0: keine Struma
- Stadium 1: tastbare Struma, die nur bei voll zurückgebeugtem Hals sichtbar wird
- Stadium 2: bei normaler Kopfhaltung sichtbare Struma
- Stadium 3: sehr große Struma und substernale Struma

Abb. 3: Schema zur Auswertung der Befundblätter

Name Alter Anschrift der einweisenden Krankenanstalt/des Arztes
Überweisungsdiagnose
Szintigramm: kalte Knoten heiße Knoten Lokalisation des Knotens
Feinnadelpunktion (Verdacht auf): follikuläre Neoplasie andere Malignome onkozytäre Umwandlung Struma adenomatosa od. nodosa und Adenome Zellanomalien ohne Anhalt für Malignität lymphozytäre Thyreoiditis keine Malignität
Sonographie
Histologie

7. Ergebnisse

7.1. Anteil der Feinnadelpunktionen am Gesamtkrankengut

Im Zeitraum vom 1.1.1978 bis 31.3.1981 wurden aufgrund einer Schilddrüsensymptomatik, oder eines Strumawachstums nach einer erfolgten nuklearmedizinischen Untersuchung 1497 Feinnadelpunktionen durchgeführt. Nicht verwertbar waren 13 Punktate (1%). 1384 Punktate wurden aus blanden Strumen gewonnen (92%), 100 Punktate als nicht eindeutig benigne bzw. malignomverdächtig eingestuft (7%).

7.2. Szintigrammbefunde

7.2.1. Schilddrüsenbefunde bezogen auf Gesamtpunktionen

An die 1497 punktierten Schilddrüsen entfielen 1471 uni- bzw. multinoduläre, 10 diffuse Strumen, 1 Lymphknoten und 1 juvenile Struma. 2 mal kam eine Hashimoto-Thyreoiditis, 9 mal Thyreoiditis und 1 mal eine normale Schilddrüse vor (Tabelle 1).

7.2.2. Patienten mit blander Struma

Von den 1497 punktierten Schilddrüsen lagen 1491 Szintigramme vor. Die Anzahl der Szintigramme bezogen auf die Anzahl der Feinnadelpunktionen zeigte keine Schwankungen in ihrem Verhältnis zueinander. Das Verhältnis von kalten Knoten zu Feinnadelpunktionen zeigte eine leicht abfallende Tendenz (Abb. 4).

Szintigraphisch kalte Knoten fanden sich bei insgesamt 1250 Patienten, also bei einem von 1,2 Szintigrammen. Die Rate der kalten Knoten bezüglich der Szintigrammanzahl nahm vom Jahr 1978 mit 88% bis

zum Jahr 1981 mit 81% leicht ab (Abb. 5, Tabelle 1).

Jahr	'78	'79	'80	'81	gesamt (%)
Pat. gesamt	7024	6705	6218	1604	21551
Gesamtpunktionen	433	433	511	120	1497 (100)
Szinti bei punkt. SD	433	431	510	117	1491 (99,6)
kalte Knoten	381	342	432	95	1250 (84)
warne Knoten	30	63	53	16	162 (10,8)
kalte u. warne Knoten	14	20	18	7	59 (3,9)
Struma diffusa	5	3	2	-	10 (0,7)
juvenile Struma	1	-	-	-	1 (0,1)
Hashimoto-Thyreoiditis	2	-	-	-	2 (0,13)
Thyreoiditis	-	3	6	-	9 (0,6)
normale SD	-	1	-	-	1 (0,1)
Lymphknoten	-	1	-	-	1 (0,1)

Tabelle 1: Absolute Häufigkeit von szintigraphisch dargestellten Veränderungen der Schilddrüse

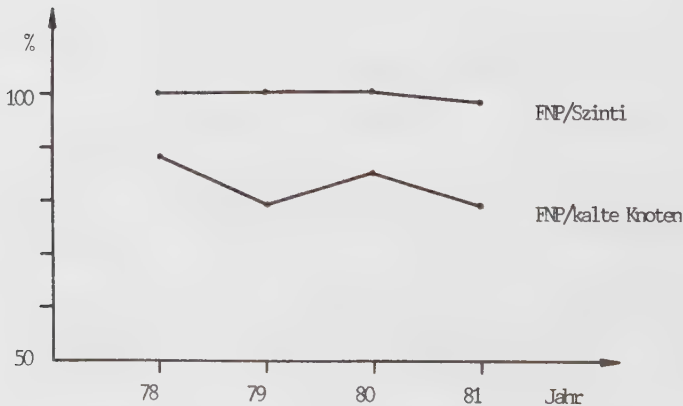


Abb. 4: Relative Häufigkeit von Szintigrammen und kalten Knoten bei 1491 Schilddrüsenpunktionen

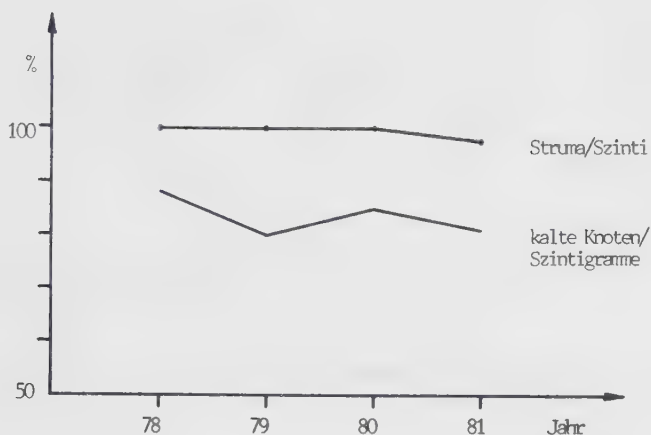


Abb. 5: Relative Häufigkeit von Szintigrammen und kalten Knoten bei 1485 punktierten Strumen

7.2.3. Schilddrüsenbefunde bezogen auf zytologisch gestellte Diagnose einer follikulären Neoplasie oder eines follikulären Karzinoms

Insgesamt wurde 41 mal Struma nodosa, 16 mal Struma diffusa partim nodosa und 4 mal Struma diffusa diagnostiziert. In 5 Fällen wurden keine Angaben zur Strumabeschaffenheit geäußert, wobei in 1 Fall auf die Nukleardiagnostik wegen Schwangerschaft bewußt verzichtet wurde. Von den 41 knotig veränderten Schilddrüsen enthielten 38 kalte, 2 warme und 1 warmen Knoten mit zentraler Minderspeicherung. Bei den 16 Str. diff. part. nod. waren es ausnahmslos kalte, bei den diffusen Strumen 4 kalte und 1 warmer Knoten. 3 kalte und 1 warmer Knoten konnten mangels Angaben zur Schilddrüsenbeschaffenheit nicht zugeordnet werden (Tabelle 2).

		kalte Knoten	warne Knoten	warne Knoten m. zyst. Aufh.	ges.
Str. nod.		38	2	1	41
Str. diff. part. nod.		16			16
Str. diff.		4	1		5
keine Angaben	(1)	3	1		5
gesamt	1 (1,5%)	61 (91%)	4 (6%)	1 (1,5%)	67 (100%)

Tabelle 2: Szintigraphischer Befund bei zytologischer Diagnose einer follikulären Neoplasie

7.2.4. Schilddrüsenbefunde bezogen auf Malignome

Insgesamt wurden 6 Malignome histologisch verifiziert, die alle aus kalten Knoten stammten (siehe 7.4.2.).

7.3. Zytologie

Die zytologischen Diagnosen wurden ausnahmslos im Pathologischen Institut der Universität München gestellt. Insgesamt wurden 1497 Schilddrüsenpunktate zytologisch untersucht und 1407 (94%) als blande Struma befundet. In 100 (7%) Fällen wurde ein Zweifel an der Benignität geäußert (Tabelle 3).

Da von den 100 nicht eindeutig benignen Befunden nur 58 histologisch verifiziert werden konnten, ergibt sich folgende Verteilung:

Insgesamt nicht eindeutig benigne	n=100
Davon: kalte Knoten	n= 89
warne Knoten	n= 5
warne Knoten m. zentr. Aufh.	n= 4
keine Speicherungsangaben	n= 2

7.3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Malignomverdacht

Angaben über Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit zytologisch gestelltem Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom finden sich in Tabelle 4..

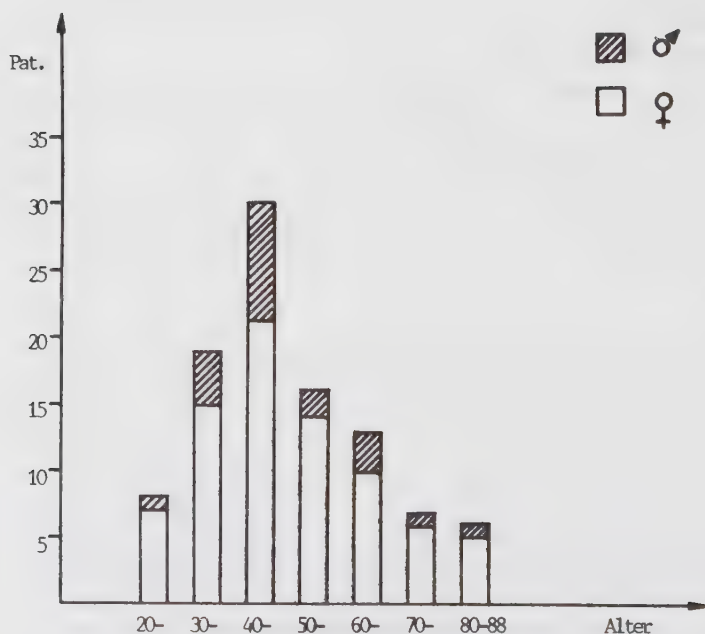


Tabelle 4: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Verdacht auf Struma maligna

7.3.1.1. Patientengesamtzahl bei Malignomverdacht

Insgesamt wurde der Zweifel an Benignität in 100 Fällen geäußert. Dabei handelte es sich um 79 Frauen und 21 Männer. Der Geschlechtsquotient Frauen : Männer betrug 3,8 : 1. Das Durchschnittsalter der Frauen war 50 (23-88) Jahre, mit einem Gipfel im 5. Lebensjahrzehnt. Das Durchschnittsalter der Männer betrug 49 (15-80) Jahre, mit einem deutlichen Altersgipfel im 5. Lebensjahrzehnt (Tabelle 4).

7.3.2. Patientengesamtzahl bei follikulärer Neoplasie

In den 67 Fällen von follikulärer Neoplasie bzw. Karzinom, die aus der Gesamtzahl der nicht eindeutig benignen Befunde herausgelöst wurden, handelte es sich um 50 Frauen und 17 Männer. Der Geschlechtsquotient Frauen : Männer betrug 3 : 1. Das Durchschnittsalter der Frauen war 49 Jahre, mit einem Gipfel im 5. Lebensjahrzehnt. Das Durchschnittsalter der Männer war 46 Jahre, mit einem Gipfel im 5. Lebensjahrzehnt (Tabelle 5).

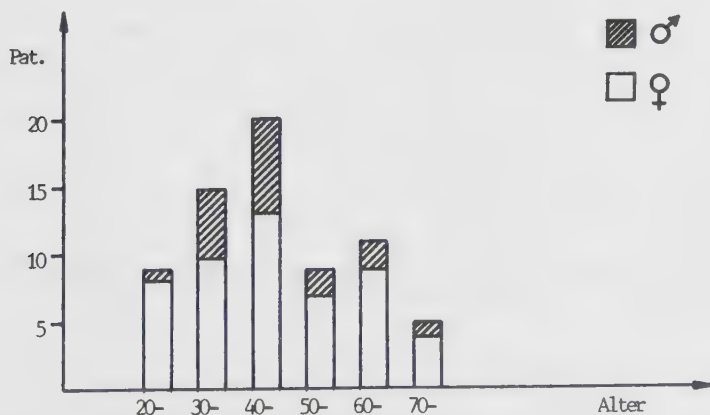


Tabelle 5: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit follikulärer Neoplasie

7.4. Histologie

Bei der endgültigen histologischen Abklärung entfielen die Befunde auf sechs Gruppen, die wie folgt aufgeteilt wurden:

<u>Gruppe A</u>	Undiff. solides Ca.	n= 1
	Undiff. polymorphzell. Ca.	n= 2
	Undiff. spindelzell. Ca.	n= 1
	Gering diff. follik. Ca.	n= 1
	Medulläres Ca.	n= 1
<u>Gruppe B</u>	Onkozytäre Umwandlung	n= 3
	Onkozytäres Adenom	n= 1
<u>Gruppe C</u>	Struma nod. od. adenomatosa u. Adenome	n=35
<u>Gruppe D</u>	Zellanomalien ohne Anhalt f. Malignität	n=10
<u>Gruppe E</u>	Lymphozytäre Thyreoiditis	n= 1
<u>Gruppe F</u>	nicht maligne	n= 2

Die relative Häufigkeit dieser Diagnosen zeigte in den einzelnen Jahrgängen keine wesentlichen Unterschiede (Tabelle 6).

Jahr	'78	'79	'80	'81	gesamt n	(%)
maligne	4	1	-	1	6	(10)
onkozyt. Umw.	-	1	1	2	4	(7)
Adenome	4	7	14	10	35	(60)
Zellatypien	3	2	5	-	10	(17)
entzündlich	-	-	-	1	1	(1,5)
nicht maligne	-	-	1	1	2	(3,5)
Histologie ges.	11	11	21	15	58	(100)

Tabelle 6: Histologisch verifizierte Befunde bei Verdacht auf Malignität

7.4.1. Gegenüberstellung Zytologie - Histologie

n	Zytologie	n	Histologie
2	undiff. polymorphzell. Ca.	2	==
1	undiff. solides Ca.	1	==
3	papilläres Ca.	1	gering diff. follik. Ca.
		2	Zellanomalie ohne Anhalt für Malignität
1	undiff. Ca.	1	undiff. spindelzell. Ca.
1	hochdiff. follik. Ca.	1	Str. nod. mit follik. Adenomknoten
5	onkozytäre Umwandlung/ Onkozytom	2	onkozytäres Adenom
		1	follik. Adenom
		2	Str. nod. mit Kernatypien
1	Kernatypien	1	Str. nod. mit mikrofollik. Adenomen
1	nicht eindeutig klassifi- zierbar	1	Kolloidstruma mit klein- follik. Adenomen
39	follikuläre Neoplasie	1	medulläres Ca.
		2	onkozytäre Umwandlung
		27	Str. nod./adenomatosa/ Adenome
		6	Zellanomalien ohne Anhalt für Malignität
		1	lymphozytäre Thyreoiditis
		2	nicht maligne
4	follikuläre Lagerung	4	Str. nod. mit mikrofollik. Adenomknoten

Tabelle 7: Gegenüberstellung der zytologischen und histologischen Diagnosen

7.4.2. Szintigraphische Befunde bei Malignomen

	kalter Knoten	warmer Knoten m. zentr. Aufh.
Struma nod.	2	-
Struma diff. part. nod.	1	1
Struma diff.	1	-
Strumarezidiv	1	-
gesamt	5	1

Tabelle 8: Szintigraphische Befunde bei histologisch diagnostizierten Malignomen

Somit zeigte sich , daß alle Malignome, welche histologisch verifiziert wurden, aus kalten Knoten bzw. Arealen stammten.

7.4.3. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit vorhandener Histologie

Insgesamt wurden n=58 histologische Diagnosen erstellt. Die Anzahl der Frauen betrug n=43 mit einem Durchschnittsalter von 50 Jahren und einem Altersgipfel im 5. Lebensjahrzehnt. Das Durchschnittsalter der n=15 Männer war 48 Jahre, mit einem Gipfel im 5. Lebensjahrzehnt. Der Geschlechtsquotient Frauen : Männer betrug 3 : 1 (Tabelle 9).

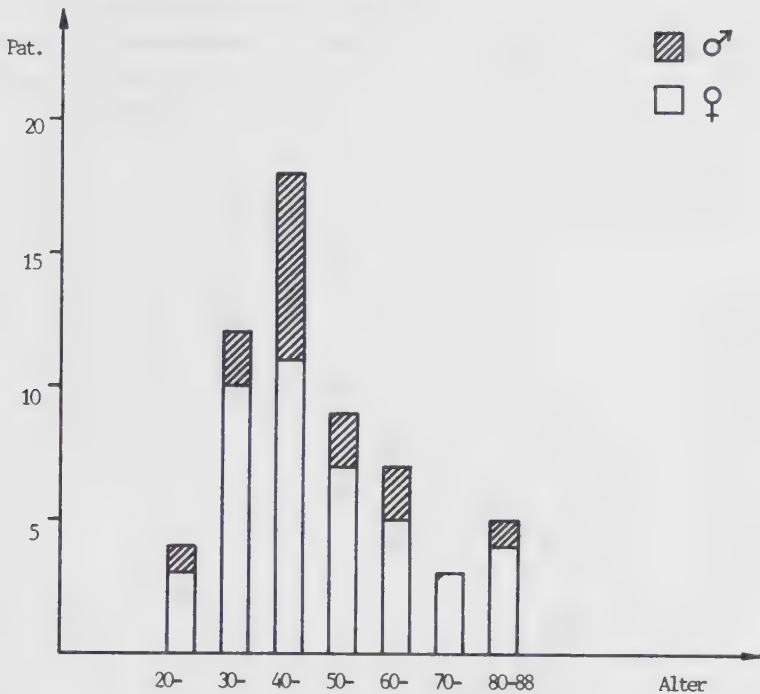


Tabelle 9: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit vorhandener Histologie

7.4.4. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Malignomen

Die überwiegende Mehrzahl aller Patienten mit einem histologisch diagnostizierten Schilddrüsen-Karzinom stand im höheren Lebensalter. Der jüngste war 37, der älteste 88 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Frauen war 65 Jahre. Der einzige Mann war 80 Jahre alt (Tabelle 10).

Damit zeigt sich die höchste Auslese von Schilddrüsenmalignomen bei den über 80-jährigen mit einer gleichmäßigen Verteilung zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr, ganz im Gegenteil zu der Altersverteilung bei allen Verdachtsfällen, wo der Gipfel im 5. Lebensjahrzehnt liegt.

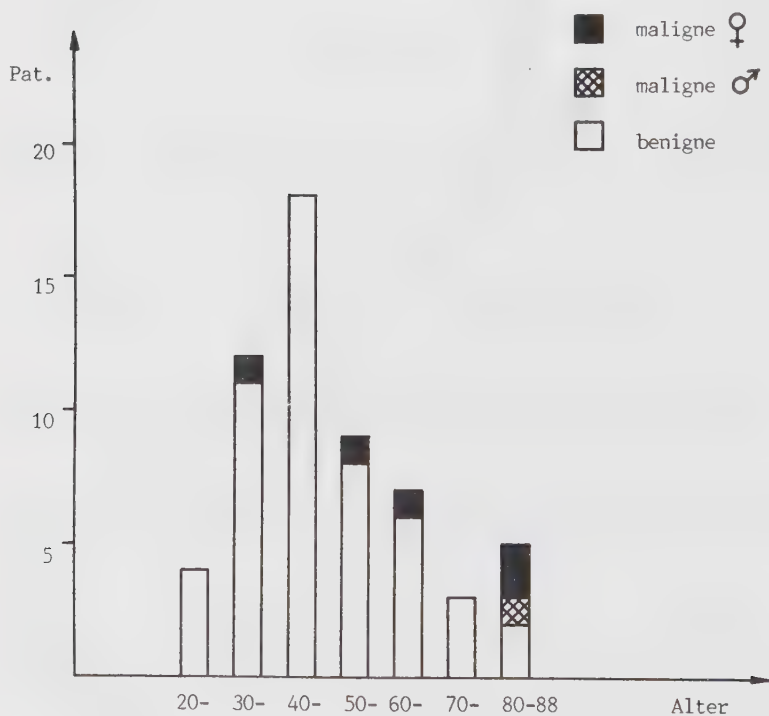


Tabelle 10: Alters- und Geschlechtsverteilung bei malignen Strumaveränderungen im Verhältnis zu zytologisch gestelltem Verdacht auf Malignität mit histologischer Abklärung

7.4.5. Der Anteil von Malignomen an Gesamtpunktionen

Da jeder szintigrafisch diagnostizierte kalter Knoten $n=1250$ auch punktiert wurde, ergibt sich ein Verhältnis der kalten Knoten zu Feinnadelpunktionen gleich $1 : 1$. Im Mittel entfielen an die 1497 Punktionen in 87% kalte Knoten, also im Verhältnis von $1,1 : 1$. Das Verhältnis von kalten Knoten zu Malignomen $n=6$ betrug $208 : 1$. Das heißt, daß auf alle punktierten kalten Knoten 0,5% Malignome entfallen.

8. Diskussion

Die Zahl der Kropfträger in der Bundesrepublik ist nach jüngsten Untersuchungen unerwartet hoch. Nach ausführlichen Untersuchungen in der gesamten Bundesrepublik kam die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zu der Feststellung, daß in der Bundesrepublik die Struma endemisch ist. Das heißt, im Mittel haben mehr als 10% der Bevölkerung eine Schilddrüsenvergrößerung (62). Untersuchungen zur Häufigkeit der Schilddrüsenvergrößerung bei 5,4 Mio. Gemusterten der Geburtsjahrgänge von 1937 bis 1952 wiesen eine mittlere Frequenz von 15,3 Prozent auf. Die Gradeinteilung zeigte in 81,9 Prozent eine Struma WHO Grad I (nur tastbar), in 12,3 Prozent eine Struma Grad II (tastbar und sichtbar) und in etwa 2 Prozent eine große Struma Grad III (24). In der Diskussion der Sektion Schilddrüse wurde unterstellt, daß die Strumahäufigkeit bei weiblichem Geschlecht im gleichen Alter der Gemusterten kaum geringer sein dürfte (62).

Regional findet sich eine Verteilung, die zeigen läßt, daß das Strumavorkommen vom Norden der Bundesrepublik nach Süden hin eine zunehmende Tendenz aufweist (Tabelle 11) (30):

Schleßwig-Holstein u. Hamburg	4 %
Niedersachsen u. Bremen	8 %
Nordrhein-Westfalen	15 %
Hessen u. Rheinland-Pfalz u. Saarland	19 %
Baden-Württemberg	21 %
Bayern	32 %

Tabelle 11: Regionale Unterschiede beim Strumavorkommen in der Bundesrepublik

Die Frage, ob die Häufigkeit von Struma maligna in Endemiegebieten ansteigt, konnte bisher noch nicht hinreichend geklärt werden (23). Tierexperimentell könnte zwar die pathogenetische Vorstellung über die TSH-Wirkung auf die Entstehung von Schilddrüsenneoplasien dafür sprechen. Die Wirkung auf den Menschen ist jedoch noch weitgehend unbekannt (38). Demgegenüber steht, daß der Anteil einer Struma maligna unter allen Strumen umso geringer ist, je höher die allgemeine Durchseuchung mit Kropf in einer Population ist.

In Struma-endemiefreien Gebieten ist bei solitär auftretenden Strumaknoten mit einer verstärkten Malignität zu rechnen (55). Dementsprechend würde nach der Tabelle 11 die Wahrscheinlichkeit einer Struma-Neoplasie vom Norden nach Süden etwa um den Faktor 4 abnehmen, bzw. vom Süden nach Norden zunehmen.

Da die mittlere Kropfhäufigkeit von 15% deutlich über der Grenze von 10% liegt, über die hinaus von einem endemischen Kropf gesprochen wird, muß man den Kropf in der Bundesrepublik als eine endemische Krankheit bezeichnen (37). Als wesentliche Ursache gilt ein immer noch unzureichendes Angebot an alimentärem Jod, das in der Bundesrepublik mit 30-70 µg/Tag angeboten wird (58).

Um diesen Mißstand zu beheben, wurden bereits genaue Vorschläge von der WHO über die Zufuhr von alimentärem Jod als Zusatz zum Trinkwasser und Kochsalz erarbeitet, damit das Optimum von 150 bis 200 µg/Tag garantiert würde (59). Es muß deshalb wiederholt darauf hingewiesen werden, das Angebot an alimentärem Jod in dem, von der WHO angegebenen Optimum dem Bürger zukommen zu lassen, da sich durch diese Maßnahme das Kropfvorkommen und die damit erhöhte Rate an kalten Knoten senken läßt.

In der Klinik kommen die Zytologie und die Histologie als die meist angewandten gewebsmorphologischen diagnostischen Methoden gleichermaßen zum Einsatz. Beide Methoden vervollständigen sich, können aber auch einzeln zu diagnostischen Zwecken in der Klinik verwendet werden, wobei natürlich die Histologie im Vorteil ist (21). Die zytologische Untersuchung ist unter dem Aspekt der Malignität in erster Linie eine morphologische Orientierungsuntersuchung. Für diese Aufgabe genügt die von der Sektion Schilddrüse 1973 vorgeschlagene Gruppierung der zytologischen Befunde nach der Skala 0 - 5, nach den Gruppen 0 - 3 oder nach den Befundkategorien negativ, verdächtig und positiv (10). Natürlich ist die zytologische Indikation nur bei positiven Befunden zur Operation verbindlich. Dagegen dürfen zytologisch negative Aussagen in Bezug auf Malignität nicht dazu verleiten, bei klinischem Verdacht auf Malignität auf die Operation und die histologische Abklärung zu verzichten (36).

Die Bedeutung der Schilddrüsenpunktion mit anschließender zytologischer Auswertung des Materials liegt weniger in der Bestimmung des Funktionszustandes als in der Differenzierung sogenannter „kalten“ Knoten (27). Die Malignitätshäufigkeit wird für den kalten Knoten sehr unterschiedlich mit 5-25%, für den warmen Knoten zwischen 3 und 8% angegeben, während beim heißen Knoten Malignome sehr selten beobachtet werden, jedoch auch vorkommen (in einzelnen Fällen auch beim autonomen Adenom) (36).

Deshalb ist die Indikation zur zytologischen Untersuchung beim Auftreten eines kalten Knotens prinzipiell gegeben (19).

Das pathologisch-anatomische Substrat szintigraphisch diagnostizierter Aktivitätsminderung ist vielfältig (6,18):

Benigne Veränderungen:

1. funktionell verminderte aktive Adenome
2. regressive (degenerative) Veränderungen wie Zysten, Blutungen, Fibrosierungen, Hyalinisierungen, Verkalkungen
3. Schilddrüsenentzündungen

Maligne Veränderungen:

1. Malignome der Schilddrüse
2. Metastasen in der Schilddrüse
3. von Strumaknoten nicht zu unterscheidende Lymphome mit Lymphknotenmetastasen, Systemerkrankungen wie Morbus Hodgkin

Die Schilddrüsenaspirationsbiopsie als Feinnadelpunktion ist technisch einfach und kann ambulant durchgeführt werden. Dies ist insbesondere dadurch möglich, daß so gut wie nie mit Komplikationen zu rechnen ist (82).

Als Komplikationen sind zu nennen:	Punktionsschmerz
	leichte Nachblutung
	lokale Infektion
	perforierende Verletzungen
	Tumorzellaussaat

(9,11,54,71,75)

Im allgemeinen wird über ziehende Schmerzen und leichte Nachblutungen im Punktionsbereich berichtet (9,11,19,27,54,71,75). Lokale Infektionen sowie perforierende Verletzungen wurden noch nicht beschrieben. Das Risiko einer Tumorzellverschleppung durch den Stichkanal oder eröffnete Lymph- oder Blutgefäße ist gegeben, aber sicher weitaus geringer als bei Stanzbiopsie oder Probeexzisionen. In der Praxis kann dieses Risiko vernachlässigt werden (9). Auch auf anderen Gebieten der Feinnadelbiopsie - Mamma und Prostata - haben Nachuntersuchungen gezeigt, daß die Prognose des Tumorleidens durch den Einsatz der Feinnadelbiopsie nicht verschlechtert wird (77), zudem Patienten mit verdächtigem oder positivem Karzinombefund möglichst rasch operiert werden (18).

Die Aspirationsbiopsie ist für den Patienten und den Arzt psychologisch wichtig, da dieser oft unter der Unsicherheit, daß möglicherweise ein bösartiger Schilddrüsentumor vorliegt, erheblich

leidet. Mit ihrer Hilfe kann in den meisten Fällen eine relativ zuverlässige Diagnose gestellt und dem Patienten in einem relativ kurzen Zeitraum mitgeteilt werden (75).

Bei den n=1497 Feinnadelpunktionen, die in dem Zeitraum vom 1.1.78 bis 31.3.81 in der nuklearmedizinischen Abteilung der Universität München durchgeführt wurden, war die blande Struma mit 92% (n=1384) beteiligt und 7% (n=100) Punktate als malignomverdächtig bzw. nicht sicher benigne eingestuft, wovon 0,4% (n=6) Malignome histologisch verifiziert wurden. Damit war die Malignomrate in unserem Krankengut von 0,4% deutlich niedriger als bei anderen Autoren. Extrapoliert würde der Anteil der malignen Veränderungen der Schilddrüse in unserem Krankengut etwa bei 1% liegen (Tabelle 12).

Autor	Jahr	Punktionen n	Malignomrate %
Hauptmann (21)	1972	9577	0,8
Junginger (29)	1972	465	7
Woenckhaus (74)	1973	337	7,7
Wohlenberg (75)	1977	1992	2
Eigene Ergebnisse	1981	1497	1

Tabelle 12: Malignomrate bezogen auf Gesamtpunktionen

Die geringe Anzahl an Malignomen in unserem Institut, sieht man von der großen Dunkelziffer katamnestisch nicht verfolgbarer Patienten ab, ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die breitere Patientenauswahl zurückzuführen, die bereits mit dem Vorsorgegedanken und weniger im Hinblick auf eine dringliche Therapie erfolgte. So soll die wirkliche Malignomrate unter unausgewählter Population aller solitären Knotenstrumen höchstens 0,2 - 0,5% betragen (2, 32), was unseren eigenen Ergebnissen von 0,4% entsprechen würde. Die höchste Malignomrate dürfte mit der Auslese der in eine chi-

rurgische Einrichtung überwiesenen Patienten zusammenhängen. Hier werden Malignomraten von 15% und mehr aufgeführt (23), im nuklearmedizinischen Krankengut zeigte sich durch Szintigraphie und anschließende Punktion bei etwa 4% der kalten Knoten eine Struma maligna (19). Tabelle 12 zeigt eine typische Selektionsverteilung, wobei die höchste Malignomrate von 7 und 7,7% aus operativen Zentren und der Rest zwischen 0,8 und 2% aus nuklearmedizinischen Abteilungen stammt.

Von den n=21551 (100%) untersuchten Patienten wurden n=1250 (5,8%) kalte Knoten szintigraphisch diagnostiziert, was in etwa anderen nuklearmedizinischen Instituten entspricht. So beschreibt Ernst 7,5% (13) und Börner 7,6% (3).

Da sich lediglich ein Teil der Patienten mit einem verdächtigen kalten Knoten der Operation unterzog, stand uns nur bei n=58 von n=100 Patienten ein histologischer Befund zur Verfügung. Beziehen wir unsere histologisch gesicherten malignen kalten Knoten auf die Gesamtzahl aller kalten Knoten, so erhalten wir mit 0,5% mit Sicherheit einen zu niedrigen Wert für die Malignomrate, da sich unter den histologisch nicht untersuchten kalten Knoten vermutlich noch einige maligne Strumen befinden. Bei den operativ gesicherten Befunden zeigt sich jedoch mit 10,3% ein Wert, der mit den Ergebnissen anderer Autoren korreliert (Tabelle 13).

Die Rate der "falsch positiven" Ergebnisse mit einem Anteil von 88% erscheint im Vergleich zu anderen Autoren zunächst sehr hoch und würde um 28% die höchste, in der Literatur angegebene Quote übersteigen (54). Da wir jedoch jeden zytologischen Befund der follikulären Neoplasie grundsätzlich als malignomverdächtig eingestuft hatten, kann nur bedingt mit den von anderen Autoren ermittelten Werten verglichen werden, da diese nicht unter Verwendung des Begriffes der follikulären Neoplasie gewonnen wurden. Vergleicht man nur die karzinomverdächtigen zytologischen Befunde und klammert die nicht eindeutig benignen Befunde aus, würde die Zahl der falsch positiven bei 33% liegen (Tabelle 14).

Autor	Jahr	Gesamtzahl n	operierte kalte Knoten n	Malignome bezogen auf die Zahl d. Operierten %	Malignome %
Börner	(3) 1965		169	0,7	
Pörtner	(51) 1967		576	4,9	
Galvan	(18) 1970		671	4,9	
Kirstaedter	(33) 1970		1376	4,5	
Heinze	(23) 1972		304	12,5	
Junginger	(29) 1972		303	10	
Galvan	(19) 1973	2523	712	11,5	3,2
Junginger	(28) 1973			9,3	
Frohwein	(17) 1975		766	2,2	
Droese	(11) 1976	507	80	22,5	3,5
Born	(5) 1977		246	9,7	
Georgii	(20) 1977		831	6,8	
Wohlenberg	(75) 1977		1992	2	
Berkhoff	(1) 1982		3428	3,3	
Eigene Ergebnisse	1981	1192	58	10,3	0,5

Tabelle 13: Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen in szintigraphisch kalten Knoten

Autor	Jahr	Punktionen n	falsch pos. %
Kirstaedter (33)	1970	1376	7,6
Spiessens (66)	1971	118	31,6
Ziegler (78)	1971	365	7,3
Finsterer (14)	1973	273	4
Galvan (19)	1973	2523	6,4
Wildmeister (72)	1973	755	7
Droese (7)	1976	893	17
Sailer (54)	1979	433	39
Eigene Ergebnisse	1981	1497	88 (33 [*])

Tabelle 14: Rate falsch positiver zytologischer Befunde (* Einklammer ist die Prozentzahl der karzinomverdächtiger unter Weglassung der nicht eindeutig benignen Befunde)

In 67% (n=39) der histologisch untersuchten Schilddrüsenpräparate wurde zytologisch die Diagnose einer follikulären Neoplasie gestellt und davon n=1 (2,5%) Karzinom vom medullären Typ verifiziert (Tabelle 15). Der hohe Anteil an falsch positiven Diagnosen beruht in vielen Fällen auf einem Sicherheitsdenken des Zytologen, der keine verlässlichen Kriterien für die Unterscheidung zwischen dem follikulären Karzinom der Schilddrüse (früher auch sogenanntes metastasierendes oder malignes Adenom) und dem gutartigen Adenom besitzt (31). Nur bei einer begrenzten Zahl mäßig differenzierter follikulärer Karzinome mit deutlichen Kernatypien ist eine zytologische Malignitätsdiagnose möglich (8).

Autor	Jahr	gesamt n	gutartig n	Karzinome n (%)
Krisch (31)	1976	7	7	0 (0)
Droese (8)	1977	34	19	15 (44)
Eigene Erg.	1981	39	38	1 (2,6)

Tabelle 15: Ergebnisse der histologischen Untersuchung bei zytologischem Befund einer follikulären Neoplasie

Bei den malignen Strumen erscheint die Rate der falsch negativen Resultate nicht praxisbezogen, ist jedoch mit der anderer Autoren vergleichbar und relativ typisch für zytodiagnostische Untersuchungsreihen in nuklearmedizinischen Instituten mit großem Einzugsgebiet, wo nicht alle Knoten einer Operation zugeführt werden, gerade wenn eine negative Punktion vorliegt. Hier entzieht sich erfahrungsgemäß etwa die Hälfte aller ambulant untersuchten Patienten der weiteren klinischen Kontrolle oder einer operativen Behandlung.

Bezogen auf die histologisch geprüften und somit vergleichbaren Befunde ergeben sich bei der Mehrzahl von Autoren weniger als 2% und im Durchschnitt 2,8% falsch negativer Resultate (Tabelle 16). Dabei lag der Prozentsatz zu Beginn der Schilddrüsenaspirations-technik ungleich höher und wird um so niedriger, je mehr Punktionen durchgeführt werden (71).

Die Schilddrüsen-sonographie leistet schon heute mehr als lediglich die Konturerkennung des Organs mit der hieraus möglichen Volumenbestimmung (43). Mit der in den letzten Jahren einsetzenden stürmischen Entwicklung besserer, zum Teil speziell für oberflächennahe Strukturen konzipierter Geräte, sind die technischen Voraussetzungen gegeben, die Sonographie erfolgreich auch für die Diagnostik von Schilddrüsen-erkrankungen einzusetzen (16, 25, 26, 44, 45).

Autor		Jahr	gesamt n	maligne n	falsch neg. %
Smejkal	(63)	1958	150		2
Bonneau	(4)	1960	47		11,2
Einhorn	(12)	1962	216	84	1,2
Lopes Cardoso	(42)	1964	36	36	0
Lopes Cardoso	(41)	1964	35	35	0
Hawk	(22)	1966	100	45	2
Kempe	(30)	1968	63	15	3,2
Galvan	(18)	1970	227	33	1,2
Kirstaedter	(33)	1970	213	31	2,6
Ziegler	(78)	1971	110	15	9,1
Galvan	(19)	1973	712	89	0,7
Junginger	(29)	1973	138	32	1,5
Wildmeister	(72)	1973	105	40	4
Wang	(70)	1975	15	15	0
Eigene Erg.		1981	58	6	0

Tabelle 16: Anzahl von zytologisch falsch negativen Befunden bei histologischer Verifizierung

Es besteht insgesamt kein Zweifel, daß die Schilddrüsendiagnostik durch die Sonographie als weiteres diagnostischen Verfahren wesentlich ergänzt wird (45). Da jedoch eine sichere Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen durch das Sonogramm allein nicht möglich ist, und keinerlei Aussagen über die Funktion des Gewebes getroffen werden können, bleiben die Szintigraphie und die ultraschallgezielte Feinnadelpunktion die Verfahren der Wahl, um Aufschluß über die Verteilung von funktionstüchtigen und inaktiven Gewebes bzw. über das Zellverhalten des durch die Aspirationsbiopsie entnommenen Gewebsmaterials zu erlangen (47).

Durch die Aspirationsbiopsie des szintigraphisch kalten Knotens gelingt es nicht nur, benigne von malignen Zellveränderungen zu unterscheiden, sondern auch die unterschiedlichen Typen der Schilddrüsenkarzinome wahrscheinlich zu machen, sodaß hieraus therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden können (75). Die meisten zytologischen Untersucher verzichten jedoch bis heute auf eine Differenzierung zwischen follikulären Adenomen und Karzinomen trotz hoher Treffsicherheit bei der Typendiagnose von Schilddrüsensentumoren (11,30,35). Dies wird auch der Grund sein für die niedrige Prävalenz des follikulären Karzinoms gegenüber der hohen Anzahl an als follikuläre Neoplasie gestellten Diagnosen. Außerdem kommt es unweigerlich durch die "weiche" Diagnose einer follikulären Neoplasie zu einer klinischen Abwertung der Feinnadelpunktion.

Bei technisch einwandfreier Punktion und zellreichem Material sollen sich aber Kriterien feststellen lassen, die eine sichere Unterscheidung zwischen Adenomen und follikulärem Karzinom erlauben (18). An dieser Stelle wäre, unter der Voraussetzung eines einwandfrei gewonnenen Zellmaterials, an die Zytologen die Forderung zu stellen, die Unterscheidungskriterien in der Diagnostik eines follikulären Karzinoms, trotz seiner geringen Inzidenz, möglichst voll auszuschöpfen. Somit wären alle Unsicherheiten des behandelnden Arztes, den Patienten mit der „Verlegenheitsdiagnose“ einer follikulären Neoplasie einem operativen Eingriff zuführen zu müssen, aus der Welt geschafft.

9. Zusammenfassung

Unter den 1497 Strumapatienten, die sich vom 01.01.78 bis 31.03.81 einer schilddrüsenpunktion mit der Feinnadel-Technik in der Nuklearmedizinischen Abteilung der Universität München unterzogen haben, waren 1384 (92%) Patienten mit blander, 100 (7%) mit malignomverdächtiger bzw. nicht eindeutig benigner Struma und davon 6 (0,4%) mit Struma maligna. Bei 9 (0,6%) Patienten wurde eine Thyreoiditis, bei 2 (0,1%) eine Hashimoto-Thyreoiditis und bei 1 (0,07%) eine normale Schilddrüse diagnostiziert.

Von den 1497 durchgeführten Punktionen lagen 1491 (99,6%) Szintigramme vor. Bei 1250 (84%) Patienten zeigte sich ein kalter, bei 162 (10,8%) ein warmer und bei 59 (3,9%) sowohl ein kalter als auch ein warmer Knoten.

Insgesamt wurde der Verdacht auf Malignität bzw. ein Zweifel an die Benignität in 100 Fällen ausgesprochen. Davon entfielen 89 auf kalte, 5 auf warme und 4 auf warme Knoten mit zystischen Anteilen, die gezielt punktiert wurden. In 2 Fällen konnte keine Speicherungsangabe geäußert werden.

Eine histologische Abklärung bei Malignomverdacht fand bei 58 Patienten statt, wobei 6 (10%) Malignome diagnostiziert wurden, die alle aus kalten Knoten stammten und gemessen an den Gesamtpunktionen 0,4% ausmachten. 4 undifferenzierte Karzinome wurden histologisch bestätigt. 1 papilläres wurde als gering differenziertes follikuläres Karzinom und 1 Verdacht auf follikuläre Neoplasie als medulläres Karzinom revidiert.

Der Altersgipfel bei Malignomverdacht lag im 5., beim Malignom relativ gleichmäßig verteilt, zwischen dem 4. und 9. Lebensjahrzehnt.

Das Geschlechtsverhältnis bei Malignomen ließ sich aufgrund der geringen Anzahl nicht sicher ermitteln.

Der Verdacht auf follikuläre Neoplasie wurde bei 67 Patienten geäußert, wovon 61 (91%) auf kalte, 4 (6%) auf warme und 1 (1,5%) auf warme Knoten mit zystischer Aufhellung entfielen. Davon wurden

40 (60%) Schilddrüsenpräparate histologisch untersucht und 1 (2,5%) medulläres Karzinom, 2 (5%) onkozytäre Umwandlungen, 28 (70%) Struma nodosa oder adenomatosa und Adenome, 6 (15%) Zellatypien ohne Anhalt für Malignität, 1 (2,5%) lymphozytäre Thyreoiditis und 2 (5%) blande Strumen diagnostiziert. Der Altersgipfel lag bei Verdacht auf follikuläre Neoplasie wiederum im 5. Lebensjahrzehnt mit einem Verhältnis Frauen zu Männer von 3 : 1.

Wenngleich die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms mit 0,4% und die Anzahl von malignen Veränderungen der Schilddrüse an den Gesamtpunktionen mit 1% relativ gering ist (Tabelle 12), stellt die Feinnadelpunktion eine sinnvolle Ergänzung der diagnostischen Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen und sollte grundsätzlich bei jedem kalten Knoten durchgeführt werden, da sich hier - wennauch nur in einer geringen Prävalenz - ein Potential an malignen Veränderungen verbirgt. Zudem ist dieser Eingriff mit einer hohen Trefferquote in der Tumordiagnostik sowie mit nur wenigen geringen Komplikationen behaftet (9,18,19,36,54). Zahlreichen Patienten kann dadurch eine prophylaktische Strumaresektion erspart werden, die immerhin mit einer relativ hohen Komplikationsrate belastet ist (11).

10. Literaturverzeichnis

1. Berghoff, M., Ungeheuer, E.: Die Struma-Indikationen zur Operation und chirurgisches Vorgehen.
Der deutsche Arzt 3, 60 (1982)
2. Börner, W., Emrich, D., Horster, F.A., Klein, E., Pfannenstiel, P., Reinwein, D.: Diagnostik und Technik des Solitärknotens der Schilddrüse.
Med. Welt 28, 721 (1977)
3. Börner, W., Lautsch, M., Moll, E., Romen, W.: Die diagnostische Bedeutung des „kalten Knotens“ im Schilddrüsenszintigramm.
Med. Welt I, 892 (1965)
4. Bonneau, H.: Thyroid cytological diagnosis in tumors of the thyroid gland.
Karger: Basel/New York 1966
5. Borm, D., Fleischer, B.: Der kalte Schilddrüsenknoten.
Dtsch. med. Wschr. 19, 717 (1977)
6. Dabels, J., Schulz, K., Pietsch, P., Sievers, P., Konrad, H.: Die Stellung der Nadelbiopsie mit nachfolgender zytomorphologischer Untersuchung in der Schilddrüsendiagnostik.
Z. ges. inn. Med. 26, 783 (1971)
7. Droese, M.: Zytologische Erfassung follikulärer Schilddrüsenkarzinome durch Feinnadelpunktion.
Med. Klinik 71, 908 (1976)
8. Droese, M.: Stellenwert der Zytologie in der Diagnostik der Schilddrüsentumoren.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61, 283 (1977)

9. Droese,M.: Aspirationszytologie der Schilddrüse.
Schattauer 1979
10. Droese,M.: Methodische Gesichtspunkte und Treffsicherheit
der Feinnadelpunktion der Schilddrüse.
Der Nuklearmediziner 2, 111 (1979)
11. Droese,M., Kempken,K.: Die Feinnadelpunktion in der Schild-
drüsendiagnostik.
Med. Klin. 71, 229 (1976)
12. Einhorn,J., Franzen,S.: Thin-needle biopsy in the diagnosis
of thyroid disease.
Acta. radiol. 58, 321 (1962)
13. Ernst,H., Stephan,G.: Der „kalte Bezirk“ im Schilddrüsen-
szintigramm.
Strahlentherapie 119, 584 (1962)
14. Finsterer,H., Prechtel,K., Junginger,Th.: Zytologische dif-
ferentialdiagnose maligner Schilddrüsenenerkrankungen (Ver-
gleich zwischen Punktionszytologie und Histologie).
Verh. dtsch. Ges. Path. 57, 338 (1973)
15. Frahm,H., Smejkal,V., Schumacher,P.: Grundlagen der Schild-
drüsenzytologie.
Med. Welt 22, 746 (1971)
16. Frank,Th.: Ultraschall in der Schilddrüsenendiagnostik.
Röntgenblätter 33, 386 (1980)
17. Frohwein,V.: Differentialdiagnose des kalten Schilddrüsen-
knotens mit der Feinnadelbiopsie.
Chir. Praxis 19, 431 (1975)

18. Galvan,G.: Feinnadelpunktion und Zytodiagnostik kalter Strumaknoten im Strumaendemiegebiet.
Dtsch. med. Wschr. 95, 1631 (1970)
19. Galvan,G., Pohl,G.B.: Feinnadelpunktion und zytologische Auswertung von 2523 kalten Strumaknoten.
Dtsch. med. Wschr. 98, 2107 (1973)
20. Georgii,A.: Die epithelialen Tumoren der Schilddrüse.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61, 191 (1977)
21. Hauptmann,E., Crepinko,I., Skrabalo,Z.: Aspirationszytologie der Schilddrüse.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 78, 249 (1972)
22. hawk,W.A., Grille,G.(jr.), Hazard,J.B., Barret,D.L.:
Needle biopsy of the thyroid gland.
Surg. Gynec. Obstet 1053 (1966)
23. Heinze,H.G., Pichlmair,H.: Diagnostik und Therapie der Struma maligna.
Internist 13, 148 (1972)
24. Horster,F.A., Klusmann,G., Wildmeister,W.: Der Kropf:
eine endemische Krankheit in der Bundesrepublik?
Dtsch. med. Wschr. 100, 8 (1975)
25. Igl,W., Fink,U.: Sonographische Darstellung von Schilddrüsenmalignomen.
Tumor Diagnostik 2, 85-90 (1981)
26. Igl,W., Fink,U., Leisner,B., Gebauer,A.: Die Ultraschall-
diagnostik der Struma.
Therapiewoche 31, 1609 (1981)

27. Janik, I.: Die Zytologie der Schilddrüse in der Diagnostik
sog. „Kalter Knoten“.
Schilddrüse 1973/Thieme-Stuttgart 1974, 76
28. Junginger, Th., Finsterer, H., Pichlmaier, H.: Die Punktions-
diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen.
Münchn. Med. Wschr. 115 (8), 306 (1973)
29. Junginger, Th., Finsterer, H., Pichlmaier, H., Spelsberg, F.,
Hochleitner, R.: Die Zytodiagnostik der Schilddrüsenerkran-
kungen.
Med. Klinik 67, 1584 (1972)
30. Kempe, H., Gehring, D., Otte, W., Pfannenstiel, P., Simon, A.,
Sojitrawala, F.: Die Schilddrüsenpunktion als differential-
diagnostisches Hilfsmittel bei szintigraphisch kalten Kno-
ten.
Jahrestagg. f. Nuklearmed. 6, 241 (1968)
31. Kirsch, K., Jakesz, R., Erd, W., Klement, M.B., Feigl, W.,
Sinzinger, H., Laczkovics, A.: Punktatzytologie benigner und
maligner Schilddrüsenveränderungen.
Münchn. Med. Wschr. 118, 1383 (1976)
32. Kirstaedter, H.J.: Differentialdiagnostik der Schilddrüsen-
zytologie.
Schilddrüse 1973/Thieme-Stuttgart 1974, 90
33. Kirstaedter, H.J., Engel, W., Gehrman, C.: Cytodiagnostik
kalter Schilddrüsenknoten.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 76, 492 (1970)
34. Klein, E.: Die malignen Schilddrüsentumoren.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66, 336 (1960)

35. Klein,E., Kracht,J., Krueskemper,H.L., Reinwein,D., Scriba, P.: Praxis der Schilddrüsendiagnostik.
Dtsch. med. Wschr. 98, 2362 (1973)
36. Köster,R., Schütt,H.: Technik und Einsatz der Schilddrüsen-
feinnadelpunktion.
Röntgenblätter 32, 478 (1979)
37. Klusmann,G.: Kropffrequenz bei Wehrpflichtigen der Bundes-
republik Deutschland.
Dissertation, Düsseldorf 1974
38. Lindsay,S., Nichols,C.W., Chaikoff,I.I.: Induction of benign
and malignant thyroid neoplasm in the rat.
Arch. Pathol. 81, 308 (1966)
39. Löwhagen,T., Sprenger,E.: Die Punktionszytologische Differen-
tialdiagnostik des tastbaren Knotens in der Schilddrüse.
Verh. dtsch. Ges. Path. 57, 155 (1973)
40. Löwhagen,T., Sprenger,E.: Vortrag 57. Tagung der Deutschen
Gesellschaft für Pathologie, Karlsruhe 1972
41. Lopes Cardoso,P.: Die moderne klinische Zytologie in der
Krebsdiagnostik.
Regensb. Jb. ärztl. Fortbild. 13, 161 (1964)
42. Lopes Cardoso,P.: Die Cytodiagnostik des Thyroid-Carcinoms.
Tagg. dtsch. Ges. angew. Zytol. 1, 229 (1964)
43. Maier,R., Hirsch,h., Pfannenstiel,P., Utech,Chr.: Schluß-
folgerungen aus 2500 Ultraschalluntersuchungen der Schild-
drüse.
Schilddrüse 1981, Thieme-Stuttgart 1982

44. Maier,R., Pfannenstiel,P., Adam,W., Hirsch,H., Stein,N., Utech,Chr.: Sonographische Strukturen bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse.
Internistische Welt 4, 422 (1981)
45. Maier,R., Pfannenstiel,P., Stein,N., Hirsch,H., Adam,W., Utech,Chr.: Beispiele sonographischer Strukturen bei Schilddrüsenerkrankungen mit euthyreoter Stoffwechsellage.
Der Nuklearmediziner 4,1; 97 (1981)
46. Müller,H.A.: Erscheinungsbild und Differentialdiagnose epithelialer Schilddrüsentumoren in der Feinnadelbiopsie. Vergleichende cytologische und histologische Untersuchung.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61, 286 (1977)
47. Müller,St., Schober,O., Hundeshagen,H.: Zur Indikation der Sonographie innerhalb der Schilddrüsendiagnostik.
Fortschr. Röntgenstr. 134,2; 148 (1981)
48. Pfannenstiel,P.: Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse.
Med. Welt 27, 2119 (1976)
49. Piaggio-Blanco,R.A., Paseyro,P., Grosso,O.F.: El citograma tiroideo. Su interes clinico.
Arch. urug. Med. 32, 81 (1948)
50. Pickardt,C.R.: Sonographische Bestimmung des Schilddrüsen-
volumens.
Dtsch. med. Wschr. 107, 426 (1982)
51. Pörtener,J., Ungeheuer,E.: Über die Häufigkeit der Struma maligna bei szintigraphisch kalten Knoten und ihre therapeutische Konsequenz.
Med. Welt I (21), 1302 (1967)

52. Quinn,J.L., Henkin,R.E.: Scanning techniques to asses thyroid nodules.
Ann. Rev. Med. 26, 193 (1975)
53. Riccabona,G.: Euthyreote und hypothyreote Struma.
Ärztl. Praxis 68, 2282 (1967)
54. Sailer,R., Florach,G.: Treffsicherheit der Schilddrüsen-
aspirationspunktion.
Med. Welt 30, 1760 (1979)
55. Schauer,A.: Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsen-
tumoren.
Scripta medica Merck, Nr. 15 (1980)
56. Scheible,W., Leopold,G.R., Woo,V.L., Gosing,B.B.: High-
Resolution Real-Time Ultrasonography of Thyroid Nodules.
Radiology 133, 413 (1979)
57. Schleusener,H., Schultz,R., Grunze,H.: Die Zytodiagnostik
kalter Schilddrüsenknoten.
Med. Klinik 60, 709 (1965)
58. Scriba,P.C.: Strumaprophylaxe durch jodiertes Speisesalz.
Dtsch. Ärztebl. 74, 1955 (1977)
59. Scriba,P.C., Kracht,J., Klein,E.: Endemische Struma -
Jodsalzprophylaxe.
Sektion Schilddrüse der Dtsch. Ges. f. Endokrinologie am
25.02.1975, in: Dtsch. med. Wschr. 100, 1350 (1975)
60. Scriba,P.C., Pickardt,C.R.: Die Stellung der Struma unter
den Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 24, 2318 (1974)

61. Seif, F.J.: Indikation zur Schilddrüsenpunktion und Aussage-
wert der Zytologie.
Therapiewoche 30, 1003 (1980)
62. Sektion Schilddrüse d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie am
25.02.1975: Regionale Unterschiede der Pathophysiologie
und Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen.
63. Smejkal, V.: Der Wert der zytologischen Untersuchung in der
Schilddrüsendiagnostik.
Schilddrüse 1973/Thieme-Stuttgart 1974, 70
64. Smejkal, V., Soumar, J., Smejkalova, E.: Über den praktischen
Wert der Aspirationsbiopsie der zystischen Schilddrüsen-
knoten.
Endokrinologie 61, 312 (1973)
65. Söderström, N.: Fine needle aspiration biopsy.
Almqvist & Wiksell, Stockholm 1966
66. Spiessens, H., Bruggeman, H., de Roo, M., Steeno, O., Ostyn, F.:
Significance of a cold mass in the thyroid.
J. Belg. Radiol. 54, 493 (1971)
67. Stein, N., von Seelen, W., Pfannenstiel, P., Maier, R., Deutsche
Klinik für Diagnostik: Rechnergestützte Auswertung von
Ultraschallschnittbildern der Schilddrüse.
Ultraschalldiagnostik 1981, Thieme Verlag
68. Tempka, T., Aleksandrowicz, J., Till, M.: Le thyreoïdeogramme.
Sangue 19, 336 (1948)
69. Walther, D., Schwarz, G.: Die Stellung der Cytologie in der
Schilddrüsendiagnostik.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 76, 495 (1970)

70. Wang,C.A., Vickery,A.L.: The role of needle biopsy in evaluating solitary cold thyroid nodules.
Intern. Thyroid. Conf. 7, 74 (1975), in:
Excerpta Medica 361, 74 (1975)
71. Wildmeister,W.: Zytodiagnostik der Schilddrüse.
Schattauer, Stuttgart-New York 1977
72. Wildmeister,W., Degenhardt,B.: Zur Diagnose des „kalten Knotens“ der Schilddrüse.
Med. Welt 24, 1123 (1973)
73. Woenckhaus,J.W.: Zytologische Schilddrüsendiagnostik.
Med. Klinik 69, 2009 (1974)
74. Woenckhaus,J.W., Klemm,D.: Technik und klinische Bedeutung der Schilddrüsenaspirationspunktion.
Therapiewoche 50, 4889 (1973)
75. Wohlenberg,H.: Stellenwert der Feinnadelbiopsie in der Schilddrüsendiagnostik.
Therapiewoche 27, 4669 (1977)
76. Wohlenberg,H., Pfannenstiel,P.: Feinnadelbiopsie bei szintigraphisch kalten Schilddrüsenknoten.
Schilddrüse 1973/Thieme-Stuttgart 1974, 87
77. Zajicek,J.: Aspiration Biopsy Cytology. Part I. Monographs in Clinical Cytology.
Bd. 4. Karger. Basel, New York 1974
78. Ziegler,H., Leitz,K.H., Atay,Z., Zeidler,M.: Möglichkeiten und Grenzen der diagnostischen Schilddrüsenpunktion.
Langenbecks Arch. klin. Chir. Suppl. Chir. Forum 195, (1972)

Mein großer Dank gilt Herrn PD Dr. med. B. Leisner für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung beim Entstehen dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ferner Herrn Prof. Dr. med. J. Lissner für die Erlaubnis, daß ich diese Dissertation an seiner Klinik machen durfte.

Sehr herzlich danke ich auch Herrn Prof. Dr. med. U. Löhrs für seine stetige Hilfe bei der Auswertung der histologischen Präparate.

Lebenslauf

8.11.1953	geboren in Prag als erstes Kind des Zahnarztes Dr. Dr. Jiri Vorisek und seiner Ehefrau Miloslava, geb. Kubik
1960 - 1969	Besuch der Grundschule in Prag mit Erwerb der Gymnasialberechtigung
Juli 1969	Flucht in die Bundesrepublik mit Aufenthalt in Krefeld und Moers
Nov. 1970	Umzug nach Dillingen a. d. Donau und Eintritt in das Michael-Sailler-Gymnasium
Nov. 1972	Umzug nach München
1975	Abitur am Oskar-von-Miller-Gymnasium in München-Schwabing
1976 - 1983	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
Sept. 1979	Zuteilung der deutschen Staatsangehörigkeit
Nov. 1982	Heirat der kaufmännischen Angestellten Christine, geb. Moser
Prakt. Jahr	
Okt.82 - Febr. 83	Ausbildung in der HNO-Poliklinik in München-Großhadern
Febr.83 - Mai 83	Ausbildung in der Inneren Medizin in München-Großhadern
Mai 83 - Sept. 83	Ausbildung in Chirurgie im Krankenhaus München-Neuperlach
Nov. 1983	Ärztliche Prüfung
Jan. 1984	Einberufung zur Bundeswehr
22.06.1984	Geburt von Zwillingstöchtern
März 1985	Beendigung des Wehrdienstes
01.04. - 10.05.85	Anschlußwehrübung
10.05. - 24.06.85	arbeitslos
seit 24.06.85	Anstellung in der Allgemeinpraxis des Praktischen Arztes Dr. Keller in Nordhalben (Oberfranken)

